

의약품동등성 심사 방향

2025. 04. 11

약효동등성과



식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

목차

- 01. 의약품동등성 관련 규정 개정
- 02. 의약품동등성 가이드라인 제·개정
- 03. 의약품동등성 관련 추진업무
- 04. 주요 심·사보완 사례
- 05. 사전질의사항

1. 의약품동등성 관련 규정 개정

1. 의약품동등성시험기준 개정

■ 속방성 경구용 고형제제의 생동성시험

■ 생동성시험 조건

✓ (해당조항) 의동기준 제14조 (생물학적동등성시험방법) 제4항 및 제5항 신설

구분	현규정	ICH M13A	
시험조건 (장용성, 서방성 제제 제외)	원칙적으로 공복	일반제제	현행 동일
		고위험제제	공복 및 식후
		pH 의존성 용해도를 갖는 제제	현행 및 pH 조절 의약품과 병용 투여 생동성시험

* 고위험제제: 원료의약품 특성이 제형설계 또는 제조공정의 복잡성과 결합되어 공복 및 식후 상태에서의 다양한 위장관 조건에 의해 생체 내에서 다르게 작용할 가능성이 높은 의약품
(예: 용해도가 낮은 원료의약품에 고체분산체, 마이크로에멀전, 지질기반 제형, 나노기술 또는 기타 특수기술을 적용한 제제)

1. 의약품동등성시험기준 개정

■ 속방성 경구용 고형제제의 생동성시험

■ 생동성시험 시 투약용량

- ✓ (해당조항) 의동기준 제15조 (생물학적동등성시험실시) 제2항에 투약함량 신설
- ✓ (기준) C_{max} 및 AUC_t 차이 25% 이하

구분	비선형성 원인	생동성시험 함량
약동학적 용량 선형성	-	가장 높은 함량
약동학적 용량 비례 이상 증가	-	가장 높은 함량
약동학적 용량 비례 미만 증가	흡수 포화	가장 낮은 함량
	주성분 용해도 제한	가장 낮은 함량 및 가장 높은 함량

* ICH M13A 질의응답집(민원인 안내서) 마련 예정(19문항)

2. 의약품동등성 가이드라인 제·개정

2-1. 복합제네릭 동등성 평가 가이드라인 개요

- **복합 제네릭(complex generic) 의약품 (FDA complex products* 참조)**
 - 복합 **주성분** (a complex active ingredient)
 - 복합 **투여 경로** (a complex route of delivery)
 - 복합 **제형/제제** (a complex dosage form or formulation)
 - 의약품-의료기기 복합 제제 (a complex drug-device combination product)

* Classifying Approved New Drug Products and Drug-device Combination Products as Complex Products for Generic Drug Development Purposes (MAPP 5240.10)

2-1. 복합제네릭 동등성 평가 가이드라인 개요

■ 복합 제네릭(**complex generic**) 의약품 (FDA 참조)

■ 복합 주성분 (a complex active ingredient)

A complex API is often **a mixture of different components and can contain a distribution of molecular weight**. Any product whose labeling indicates that it **is a mixture of active components or whose chemical structure formula includes repeating structure units or a range of molecular weights is considered complex**. A naturally derived product containing a mixture of components is also often classified as a complex API.

- ✓ 예시) conjugated 에스트로겐, 헤파린, 저분자 헤파린, 식물 유래 의약품, 복합 oil 유래 의약품, 합성 폴리머, **금속 복합 의약품(metal complex drugs)**, 아미노산 40개 이하 펩타이드, 올리고뉴클레오타이드 등

2-1. 복합제네릭 동등성 평가 가이드라인 개요

■ 복합 제네릭(**complex generic**) 의약품 (FDA 참조)

- 복합 제형/제제 (a complex dosage forms or formulation)
 - ✓ 나노물질을 함유한 의약품(Drug Products Containing Nanomaterials) : 리포솜, **철 복합제제(iron complex formulations)**, 나노 현탁제, 나노 에멀전, 지질 복합 의약품, 지질 나노입자 등
 - ✓ 서방성 주사제(Long-acting injectable drug products) : 오일 기반 지질 용액, 현탁액, 리포솜, 생분해성 마이크로스피어 등
 - ✓ **반고형 제제(semisolid dosage forms)** : 크림제, 로션제, 겔제, 연고, 좌제 등

2-1. 복합제네릭 동등성 평가 가이드라인 개요

■ 배경

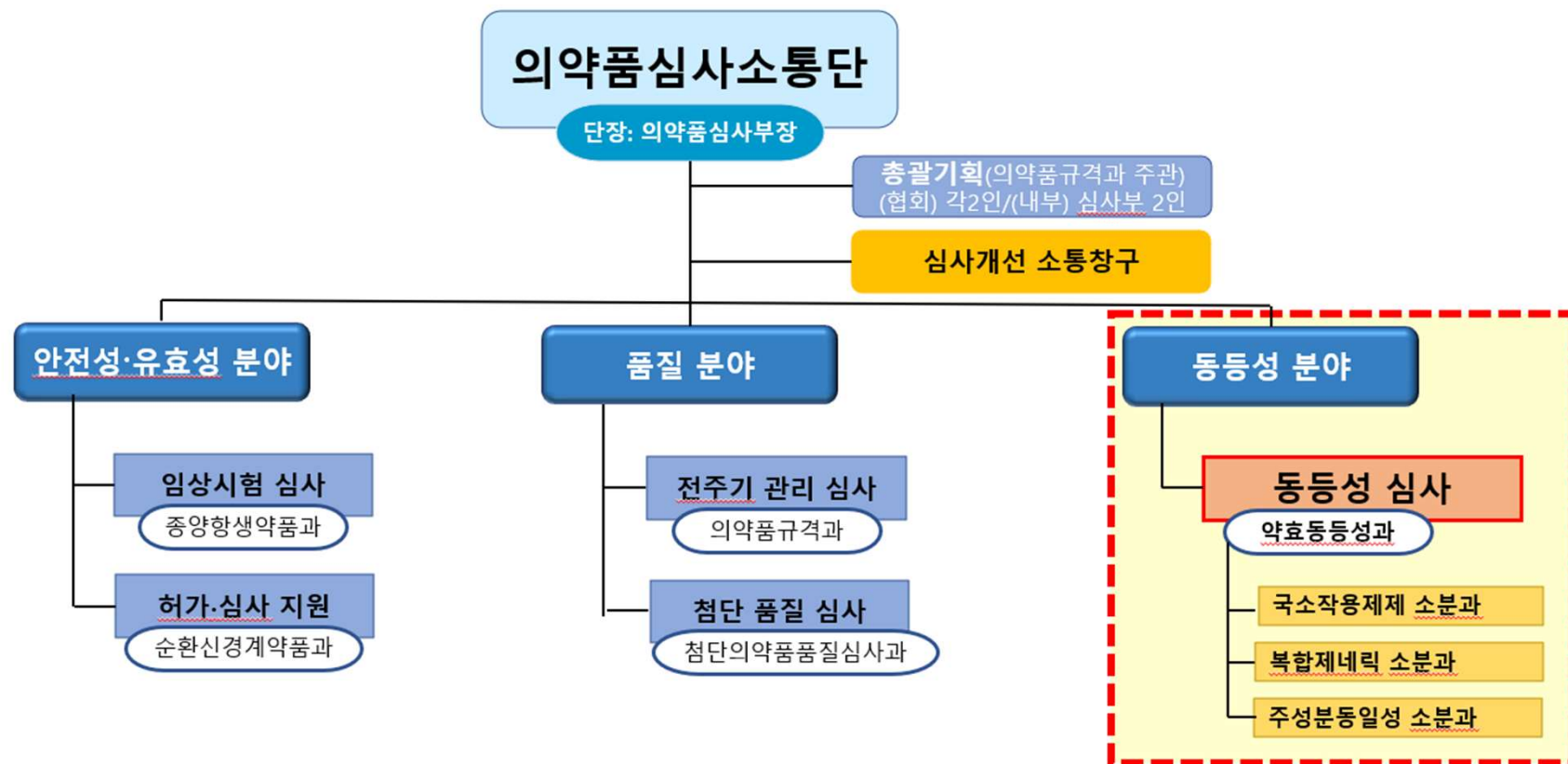
- (국내) 제네릭 생동성 입증 제형 확대로 모든 제형에 대한 동등성 입증 방법 필요
- (국외) 신기술/신개념 적용 의약품 개발 활성화에 따른 과학적으로 타당한 다양한 제네릭 동등성 입증 방법 제시

■ 가이드라인 현황 ('25년 제/개정 관련)

- (국내) 복합제네릭, 의약품 재평가 등 필요한 품목에 대한 권고사항 제공(501품목), 국소 외용제제 동등성 평가 가이드라인('21)
- (국외) 성분별 권고사항 및 필요시 제형/제제 특이적인 가이드라인 마련
 - ✓ (FDA) 성분별 권고사항, 주성분 동일성 평가 가이드라인('22) 등
 - ✓ (EMA) 성분별 권고사항, 나노철착염 주사제 동등성 평가('15), 국소 작용 품질/동등성 평가('24) 등

2-1. 복합제네릭 동등성 평가 가이드라인 제정 개요

가이드라인 추진을 위한 구성



2-2. 주성분 동일성 입증 가이드라인 제정

■ 가이드라인 개요

- **(목적)** 주성분 동일성 입증이 필요한 복합 주성분에 대한 일반적 가이드 제공
 - ✓ 복합 주성분을 포함하는 개별 품목에 대해서는 의약품안전나라 성분별 권고 사항에서 시험항목 등 제시
- **(동일성 입증이 필요한 품목)** 복합 혼합 주성분(complex mixture)
 - ✓ 자연 유래 복합 구성성분 혼합물 : fish oil, conjugated estrogen
 - ✓ 합성 폴리머 : 세벨라머 등
 - ✓ 합성 또는 반합성 혼합물 : 펜토산폴리설폰산, 저분자 헤파린 등

* 저분자 합성펩타이드는 자료제출의약품에 해당
- (참고) FDA Sameness Evaluations in an ANDA-Active Ingredients (2022)

2-3. 철 기반 콜로이드 주사제 동등성 가이드라인 제정

■ 가이드라인 개요

- **(목적)** 나노 콜로이드 정맥투여 철-기반 제제의 동등성 입증 방법 제시
- **(구조적 특성)** 3가 철 이온으로 존재하는 iron core가 carbohydrate complex에 의해 안정화된 나노 크기의 콜로이드 구조를 가짐
- **(해당 품목)** 카르복시말토오스수산화제이철 등
- **(국외 동등성시험 요건)**

구분	EMA	FDA (품목별 권고사항*)
동등성 입증시험	<ul style="list-style-type: none">- 품질 특성 비교시험- 비임상 분포시험- 약동학 시험(HVD 인정가능)	<ul style="list-style-type: none">- 약동학 시험(환자 또는 건강한 성인)- 입자크기 분포시험- 특성 비교시험 (supportive)

* 카르복시말토오스수산화제이철 권고사항

2-4. 국소 외용제제 동등성 평가 가이드라인 개정

■ 현행 가이드라인 개요

- **(적용대상)** 피부에 국소적으로 적용하는 액제를 제외한 외용제제
- **(시험종류)** 방출시험, 피부약동학시험, 약력학 시험
 - ✓ 방출시험 : 반고형 제제(크림, 젤, 연고) 적용
 - ✓ 피부약동학 시험 : 피부투과도 시험, 테이프 박리시험
 - ✓ 약력학 시험 : 코르티코스테로이드 제제의 혈관수축시험, 피부살균시험
- **(주요내용)** 각 시험에 대한 구체적 **시험방법 및 동등성 평가방법** 제시

2-4. 국소 외용제제 동등성 평가 가이드라인 개정

■ 가이드라인 개정 방향

구분	현행	개정방향(안)
적용대상	- 피부 국소 적용 액제 외 외용제제 : 반고형 제제	- 피부 국소 적용 액제 외 외용제제 : 반고형 제제 외 제형 추가
시험종류	- 방출시험 : 이동시험 (원약동일) - 약동학 시험(피부투과도시험, 테이프 박리시험), 약력학 시험(혈관수축시험) : 생동 또는 비교임상 갈음 자료 허가규정 제27조제3항제4호 관련	- 원약분량 및 물리화학적 특성시험 결과에 따른 단계적 시험방법 제시 : 방출시험 → 투과동태시험 → 약력학 또는 임상 시험 - 시험종류 분류(예시) 1. 품질동등성(이동) : 방출시험 2. 투과동태시험 : 피부투과, 테이프박리, PK BE 3. 약력학 또는 임상시험 : 혈관수축시험 등

3. 의약품동등성 관련 추진업무

3-1. 생동성시험 성분별 권고사항

■ '25년도 생동성시험 성분별 권고사항 추진현황

- **(추진방향)** 복합제네릭의약품, 고분자의약품, 의약품재평가 대상 품목, 항암제 등 우선 고려
- **(연도별 제·개정 품목수)**

구분	'11~'19년	'20년	'21년	'22년	'23년	'24년	총합	총품목수
제정	167	87	0	19	62	166	501	501
개정	18	0	27	7	9	18	79	

- **(규제기관별 권고사항 품목수)**

구분	한국 식약처	미국 FDA	유럽 EMA
품목수	501	2,252 (IR 공복으로 개정 중)	87

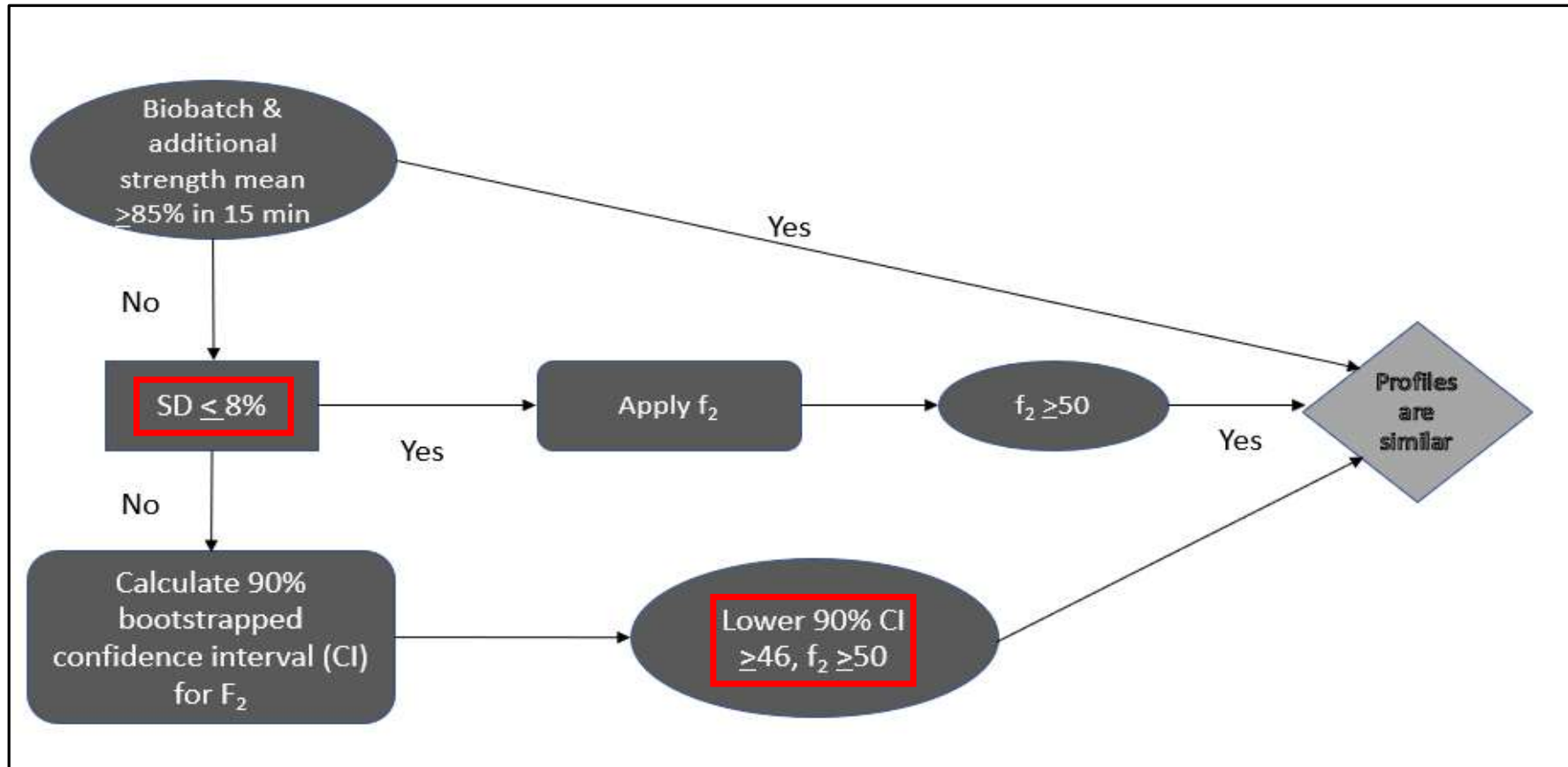
3-2. ICH M13 가이드라인 개요

■ ICH M13 **속방성 경구용 고형제제** 가이드라인 현황

- **(M13A)** 생동성시험을 위한 시험디자인, 자료 분석 방법 등 가이드스 및 질의응답집 제공 (step 4, '24.7.23)
- **(M13B)** 함량이 다른 제제의 생동성시험 면제를 위한 제제학적 고려사항, 용출시험 조건, 동등성 판정법 등 제시 (step 3, '25.3)
- **(M13C)** 고변동성 의약품, 치료역이 좁은 의약품 등의 생동성시험 설계 및 동등성 기준 제시(pre-step 1, '25.2~)

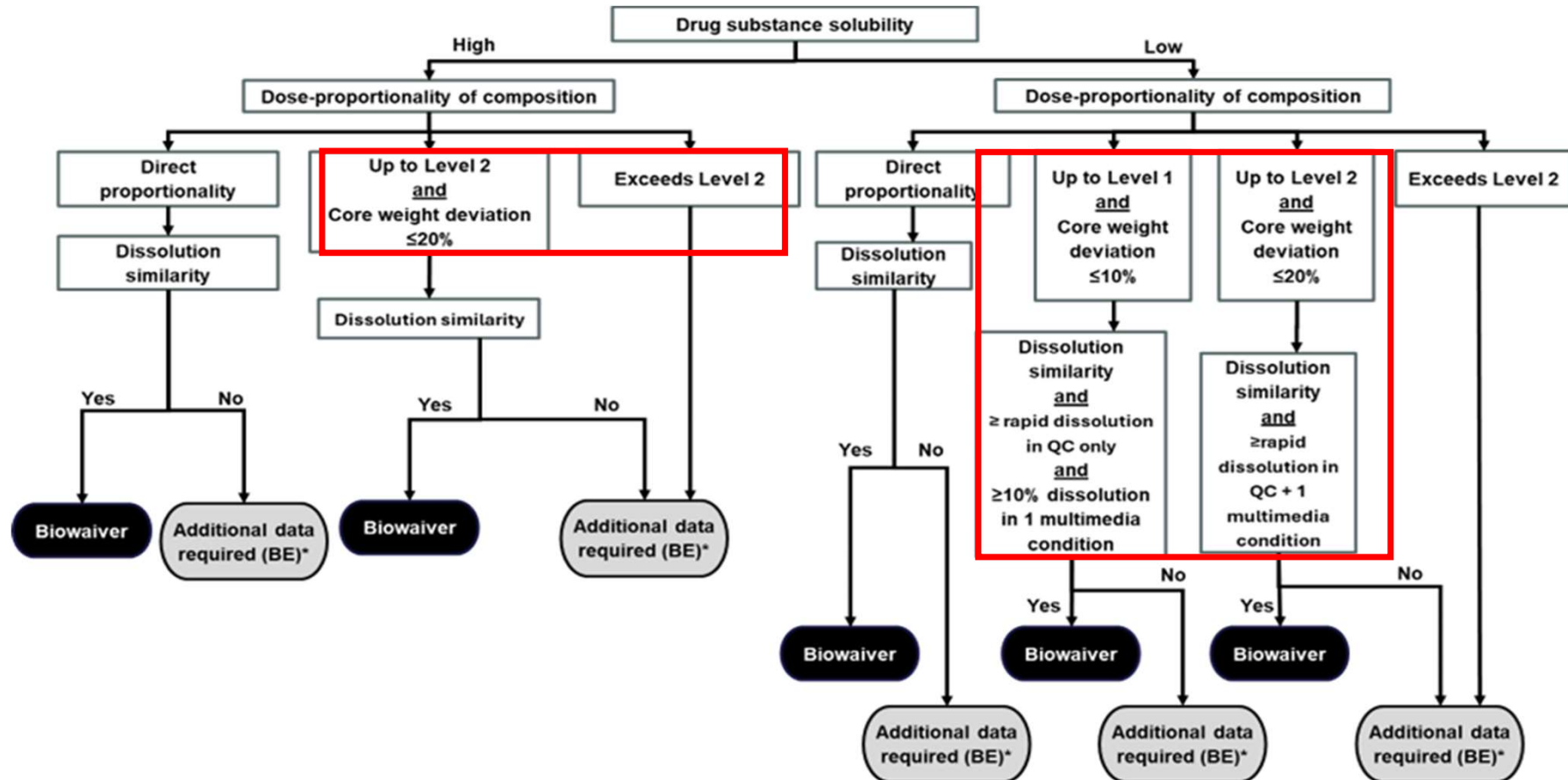
3-2. 함량이 다른 의약품의 생동성시험 면제 가이드라인(안)

■ 용출양상 유사성 결정도(ICH M13B draft 의견수렴용)



3-2. 함량이 다른 의약품의 생동성시험 면제 가이드라인(안)

■ 함량고저 면제기준 결정도 (ICH M13B draft 의견수렴용)



3-3. '25년 의약품동등성 실태조사 실시계획

- **(배경)** 생동성시험 품목실태조사 개선방안 시행 이후('19.4) 실태조사 대상 기관 선정에 대한 세부적 실시 계획 마련

- 19년 개선방안

- ✓ 시험운영 관련 실사는 임상시험 기본점검계획에 따른 기관실사로 대체
- ✓ 리스크에 기반하여 신뢰성 의심, 부작용 관리가 필요한 실태조사 실시

- ❖ (규정) 의약품의 품목허·가신·고심사 규정 제59조의2(실태조사)

- ✓ 자료의 신뢰성 향상 및 시험대상자 안전 확보를 위한 지속적 실태조사 실시
 - 최근 ('21.1~'24.12) 실태조사 실시 건수 : 총 17건
생동성시험실시기관 8건, 검체분석기관 7건, 제조업체 2건

3-3. '25년 의약품동등성 실태조사 실시계획

■ 의약품동등성시험 실태조사 실시기준 ('25년)

- **(신뢰성 확보)** 임상정책과 주관 정기 실태조사 비대상 생동성시험 실시기관
 - ✓ 기준 : 최초시험(분석) 책임자, 최근 2년간 실사 이력이 없는 기관
 - * 생동성시험 결과보고서 검토 시 대상 선정
- **(신뢰성 미비)**
 - ✓ 의료기관 : 투약오류, 다른 기관에 비해 부적용이 현저히 적거나 많은 경우, 통계 분석 시 시험대상자 제외 사유 발생 등
 - ✓ 분석기관 : 다수 재분석, 약동학 파라미터가 기검토와 차이가 큰 경우 등
 - ✓ 제조업체 : 신뢰성 의심 (비교용출시험, 생체외시험 기관 등)

4. 의약품동등성 심·사보완 사례

4-1. 생물약제학적 분류체계(BCS)에 따른 생동성시험 면제

BCS에 따른 생동성시험 면제 대상성분 공개

의약품등 정보

제네릭의약품

+ 제네릭 및 생동성이란

▼ 성분별 생동성시험 권고사항

· 성분별 생동성 시험권고사항

BCS 근거 생동 면제 가능 성분

· 대조약조회

· 생동성인정품목조회

· K-오렌지북

임상시험정보

약물유전정보

의약품 및 화장품 품목정보

품목갱신정보

국내외 의약품특허정보

바이오의약품

의약품 첨가제

화장품원료정보

의약품등 정보 > 제네릭의약품 > 성분별 생동성시험 권고사항 > BCS 근거 생동 면제 가능 성분

BCS 근거 생동 면제 가능 성분

BCS 근거 생동 면제 가능 성분

「의약품등등성시험기준」 제7조제4항에 따라 생물약제학적분류체계(BCS)에 따른 생물학적동등성시험이 면제된 성분을 다음과 같이 공개합니다.
향후 지속적으로 해당 성분을 공개할 예정입니다.

성분

순번	성분	공개일
1	라코사미드(lacosamide)	2020.7.31
2	레비티라세탐(levetiracetam)	2020.7.31
3	리바스티그민타르타르산염(rivastigmine tartrate)	2020.7.31
4	메만틴염산염(memantine hydrochloride)	2020.7.31
5	테모졸로미드(temozolomide)	2020.7.31
6	펜토산폴리설페이트나트륨(Pentosan Polysulfate Sodium)	2025.2.26
7	프라미펙솔(Pramipexole)	2025.2.26
8	프레가발린(pregabalin)	2020.7.31
9	프로프라놀롤염산염(propranolol hydrochloride)	2020.7.31

4-1. 생물약제학적 분류체계(BCS)에 따른 생동성시험 면제

BCS에 따른 생동성시험 면제를 위한 자료 요건

요건		계열 1	계열 3
약물 (주성분)	용해도	높은 용해도 : 1회 최대복용량이 250mL 이하에서 용해	
	투과도	- 높은 투과도 : 흡수량이 투여량의 85% 이상	- 낮은 투과도 (높은 투과도가 입증되지 않으면 낮은 투과도로 간주)
의약품 (품목)	첨가제	- 흡수에 영향을 미치는 첨가제 : 대조약 첨가제 양의 $\pm 10\%$ 이내	- 모든 첨가제에 대해 B 수준 - 흡수에 영향을 미치는 첨가제: 대조약 첨가제 양의 $\pm 10\%$ 이내
	용출	- 30분에 f2 50 이상까지	- 15분 에 85% 이상

* 흡수에 영향을 미치는 첨가제 기준 예시 : 대조약에 소르비톨이 50mg 함유된 경우 시험약은 45~55mg 가능

4-1. 생물약제학적 분류체계(BCS)에 따른 생동성시험 면제

■ BCS 심사사례-도네페질염산염

- **(신청목적)** 계열 1 약물(높은 용해도, 높은 투과도) 면제기준 적용
- **(용해도기준)** pH 1.2~6.8, 250mL 이하 부피에서 1회 최대복용량(23mg) 용해
- **(투과도기준)** 흡수량이 투여량의 85% 이상
 - 1) 사람에서의 약동학 시험 : 절대생체이용률시험, 질량평형시험
 - 2) Caco-2 세포 생체외 시험
- **(심사결과)** 투과도 기준에 적합한 자료 제출 불가로 높은 투과도를 입증하지 못함 → 낮은 투과도로 간주하여 계열 3 약물 해당 자료제출
 - ✓ 첨가제(별표2 B 수준) 및 용출시험 기준(15분 이내 85% 이상)에 적합한 자료 제출

4-2. 이화학적동등성 시험방법 (완충력)

■ USP-NF 완충력 시험방법

- 완충력은 완충제 또는 완충력에 영향을 미치는 성분이 포함된 경우 실시하며 공인된 시험법 등을 참고하여 타당하게 실시 필요

USP-NF <1160> Pharmaceutical Calculations in Pharmacy Practice

15.2.3 Buffer Capacity

The buffer capacity of a solution is the measurement of the ability of that solution to resist a change in pH upon addition of small quantities of a strong acid or base.An approximate formula for calculating the buffer capacity is g equivalents of strong acid or base added per L of buffer solution per unit of pH change, i.e., $(\text{g equivalents/L})/(\text{pH change})$.

15.2.4. Calculating Buffer Capacity

Example—Buffer capacity

The addition of 0.01 g equivalents of sodium hydroxide to 0.25 L of a buffer solution produced a pH change of 0.50. The buffer capacity of the buffer solution is calculated as follows:

$(0.01 \text{ Eq}/0.25 \text{ L})/0.50 \text{ pH change} = 0.08(\text{Eq/L})/(\text{pH change})$

4-2. 이화학적동등성 시험방법 (완충력)

■ 완충력 시험 시 고려사항

- **(완충력)** 소량의 강산 또는 강염기 첨가 시 pH 변화에 저항하는 능력 측정
 - ✓ 1L 용액의 pH를 1 변화시키는 데 강산 또는 강염기 1g 당량 필요시 용액의 완충력은 1임.
 - ✓ 일반적으로 완충력 시험에는 훨씬 적은 양의 완충용액 사용
- **(심사사례)** 완충용액은 $\text{pH}=\text{pKa}$ 이나 현재 허가 품목의 pH와 완충제의 pKa가 차이가 나는 경우가 있으므로 이를 고려하여 완충력 시험 시 강산 또는 강염기 선정
 - ✓ 완충제로 락트산이 사용된 주사제의 pH가 5일 경우 락트산의 pKa가 약 4임을 고려하여 강산으로 시험하는 것이 바람직함


4-3. 생동성시험 시 동등성 판정을 위한 분석대상 선정

■ 모체(parent) vs 대사체(metabolite)

- **(분석대상)** 모체의 농도-시간 프로파일이 대사체보다 제형 간의 차이를 감지하는데 더 민감한 것으로 간주되므로 생동성 입증은 모체 분석이 원칙
 - ✓ Product의 경우에도 적용
 - ✓ 모체가 빠른 소실로 생동성 입증이 어려운 경우 대사체 분석 가능
 - ✓ 위장관에서 대사되고 활성대사체가 안전성 유효성에 유의적으로 기여하는 경우 활성대사체도 분석
- **(심사사례)** 에바스틴의 경우 대사체인 카레바스틴으로 분석 대상을 설정한 타당한 사유 요청
 - ✓ EMA Q&A(2013) : 카레바스틴 또는 에바스틴(분석 가능한 경우)

4-4. 제네릭의약품의 동등성 입증시험

■ 안전성 유효성 입증을 위한 동등성 시험방법 선정 기준

- **(동등성 시험종류)** 제네릭 전문의약품은 생동성시험 또는 비교임상시험을 실시하여야 하며 제형, 원약분량 등 같음 조건 만족 시 생체외시험 가능
 - 정확성, 재현성 등이 높은 비교 약물동태시험(pharmacokinetic study)을 우선으로 하며 불가한 경우 비교임상시험 실시
 - ✓ (규정) 허가규정 제27조제3항
 - ✓ (참고) 미국 21CFR320.24 : PK (IVIVC) > PD > 비교임상 > in vitro
- **(심사사례)** 위약효과, 낮은 생체이용률(5%) 등의 사유로 비비교(단독)임상시험 가능 여부 질의  생동성시험(비교약물동태시험)이 가능한 것으로 판단
 - ✓ FDA, EMA 권고사항에도 생동성시험 제시

4-5. 대조약과의 원료약품 분량 비교 시 배합목적

■ 의동고시 [별표2]

배합목적	A	B
붕해제		
전분	3.0	6.0
기타	1.0	2.0
결합제	0.50	1.0
활택제 광택제		
스테아린산 Mg, Ca	0.25	0.50
기타	1.0	2.0
부형제	5.0	10
코팅층	1.0	2.0
기타	1.0	2.0
절대값 총합	5.0	10

■ ICH M9, M13B, (FDA SUPAC-IR)

배합목적	수준 1	수준 2
부형제	5	10
붕해제		
전분	3	6
기타	1	2
결합제	0.5	1
활택제		
스테아린산염류	0.25	0.5
기타	1	2
유동화제 (Glidant)		
탈크	1	2
기타	0.1	0.2
절대값 총합	5	10

* SUPAC IR은 코팅층 포함

4-6. 고형제제 외 허가 후 변경 시 변경 수준 및 제출자료

■ 원료약품분량, 제조방법, 제조소 변경 구분 (고형제제가 아닌 제제)

	원료약품분량	제조방법	제조소
규정 조항	의동기준 [별표2] I. 2	의동기준 [별표3] 표1 주7)	의동기준 [별표4] 표1 주6)
해당제제 범위	1) 허가규정 제27조제3항 단서 및 제27조제5항제1호 단서 2) 허가규정에서 규정되지 않은 그 밖의 제제	허가규정 제27조제3항 단서 및 제27조제5항제1호 단서	허가규정 제27조제3항 제1호~제6호 및 제27조제5항제1호 단서
변경수준 구분	구분 없음	중요한 변경	구분 C
동등성시험 수준	1) 허가 시 제출자료 (이화학적동등성시험자료) 2) 과학적으로 타당한 자료	허가 시 제출자료 (이화학적동등성시험자료)	좌동

05. 사전질의사항

5. 사전질의사항

■ 주성분 제조원 추가/변경 시 동등성 자료 제출 여부

주성분 제조원 추가 및 변경 시, 완제 제조방법의 변경이 없는 경우, 동등성 자료(비교용출시험결과보고서)를 제출하되, 동등성 심사는 진행되지 않나요?

[답변] 주성분 제조원 변경(추가)으로 인한 완제 제조방법의 변경이 없는 경우 비교용출시험 실시 대상이 아님을 알려 드립니다.

참고로, 완제의약품 제조방법 변경이 [별표 3]의 경미한 변경에 해당하는 경우 비교용출시험은 자체관리 대상이고, 중요한 변경인 경우 동등성심사 대상입니다. 『의약품 허가 후 제조방법 변경관리 질의응답집[민원인 안내서]』 40번을 참고하시기 바랍니다.

5. 사전질의사항

■ 생동성시험 시 추가시험 실시

추가시험의 실시여부를 최초 임상시험계획서에 명기하고 승인을 받았고, 임상시험 결과 확인 후 추가시험을 실시하고자 할 때, 추가시험에 대한 시험대상자수를 재산정하고 임상시험계획서에 반영하여 식약처 승인 (변경승인)을 득한 후 추가시험을 진행해야 하는지 문의 드립니다.

[답변] 추가시험은 최초 시험예수로 생동성 입증이 안 되는 경우 의동기준 제16조에 따라 1회에 한하여 실시 가능하며 최초 생동성시험 결과를 근거로 추가시험을 위한 적절한 시험대상자 수 산정 등에 대한 검토가 필요할 것으로 판단됩니다.

감사합니다



식품의약품안전처

